

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i.Br.  
Direktor: Prof. Dr.med. W.Künzer

DUBIN - JOHNSON - Syndrom  
und ROTOR-Syndrom  
Zusammenfassung der Literatur von 1948 bis 1965

Auszug aus  
Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Albert-Ludwigs-Universität  
zu Freiburg i.Br.

vorgelegt von  
Helmut Schillinger  
aus Freiburg i.Br.

1966

Dekan: Prof. Dr.med. H.-U. Zollinger  
Referent: Prof. Dr.med. W. Künzer



# M K MEDIZINISCHE KLINIK

SONDERDRUCK

DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann

Prof. Dr. med. Hans-Werner Koeppel

Prof. Dr. med. Dr. phil. Herbert Lippert

Urban & Schwarzenberg • München-Berlin-Wien

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,  
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

ahrgang, Nr. 5

bruar 1967

51—166

## Dubin-Johnson-Syndrom

Von H. Schillinger

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.,

Direktor: Prof. Dr. W. Künzer

---

Diese Veröffentlichung enthält Teile der Freiburger Medizinischen Dissertation des Verfassers.

Erbliche, nicht hämolytische Ikterusformen mit indirekt reagierendem Bilirubin im Serum sind seit Beginn dieses Jahrhunderts bekannt. *Rotor et al.* beschrieben 1948 einen familiären, nicht hämolytischen Ikterus mit direkter vanden-Bergh-Reaktion und normaler Leberhistologie. 1954 wurde unabhängig durch *Dubin u. Johnson* [29] sowie *Sprinz u. Nelson* [75] ein ähnliches Krankheitsbild veröffentlicht, das gekennzeichnet war durch eine Hyperbilirubinämie mit direkter Diazoreaktion und grobkörnigen Pigmentablagerungen in den Leberzellen. *Dubin* [28] konnte schon 1958 eine Sammlung von 50 Fällen dieses Syndroms zusammenstellen.

Die vorliegende Übersicht umfaßt 140 Patienten. Die Diagnose erfolgte überwiegend auf Grund des charakteristischen morphologischen Befundes; auf einige atypische Varianten wird später hingewiesen.

### Klinik

**V e r b r e i t u n g :** Das Dubin-Johnson-Syndrom ist eine relativ seltene Erkrankung. *Dubin* [28] entdeckte bei der Durchsicht eines Materials von 8000 Leberbiopsien 23 Fälle mit der typischen Pigmentierung. Die Zahl der in den letzten 12 Jahren in der Literatur veröffentlichten Fälle dürfte 200 überschreiten. Ein Blick in die Bibliographie zeigt, daß das Syndrom in allen Erdteilen verbreitet ist. Unter den hier gesammelten Patienten befanden sich neben den Angehörigen der europiden Rasse auch solche der mongoliden und negriden Rasse. Auffallend häufig wurde das Dubin-Johnson-Syndrom bei Puertoricanern (12 Fälle) und bei Israelis (16 Fälle, davon 10 persisch-jüdischer Abstammung) beschrieben.

Das **G e s c h l e c h t s v e r h ä l t n i s** zeigt ein deutliches Überwiegen der männlichen gegenüber den weiblichen Patienten (100:40), wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß der größte Teil der von *Dubin* [28] gesammelten Fälle in Militärhospitälern erfaßt wurde. Nach den Familienangaben der Patienten ließ sich ein Verhältnis von etwa 5:3 ermitteln, das der Wirklichkeit eher entsprechen dürfte.

**F a m i l i a r i t ä t :** Eine Häufung des Krankheitsbildes wurde bei 25 % der Familien beobachtet, davon bei 10 % auch in der Aszendenz. Die von verschiedenen Autoren [2, 6, 55, 64, 86 u. a.] mitgeteilten Stammbäume lassen

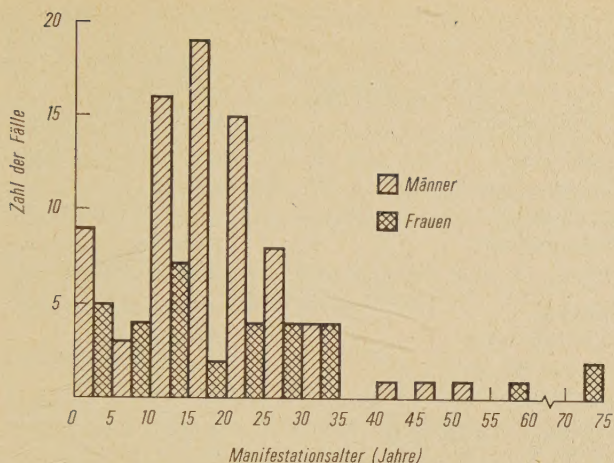


Abbildung 1. Altersverteilung der Manifestation des Ikterus bei 110 Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom.

| Objektive Symptome | %  | Subjektive Symptome | %  |
|--------------------|----|---------------------|----|
| Gelbsucht          | 98 | Oberbauchschmerzen  | 64 |
| Lebervergrößerung  | 55 | Müdigkeit           | 34 |
| Leberdruckschmerz  | 31 | Übelkeit            | 26 |
| Milzvergrößerung   | 12 | Erbrechen           | 16 |
| Dunkler Urin       | 47 | Appetitlosigkeit    | 17 |
| Helle Stühle       | 10 | Durchfälle          | 16 |
|                    |    | Fieber              | 10 |
|                    |    | Beschwerdefrei      | 26 |

Tabelle 1. Klinische Befunde bei Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom.

einen *autosomal dominanten* Erbgang mit geringer Penetranz des Merkmals vermuten.

**Symptomatik und Verlauf:** Bei der Mehrzahl der Patienten trat die Gelbsucht erstmalig zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr in Erscheinung. Dieser Gipfel der Manifestation in Pubertät und Adoleszenz war jedoch nur beim männlichen Geschlecht nachzuweisen (Abbildung 1).

Die Symptomatik des Beginns läßt sich nach Dubin [28] in drei Typen einteilen: Bei etwa 40 % der Fälle manifestierte sich die Erkrankung *akut* mit Mattigkeit, Übel-

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>Serum:</i>                 |                               |
| Globuline                     | leicht erhöht bei 25 %        |
| Kephalin-Cholesterin-Flockung | erhöht bei 41 %               |
| Thymoltrübung                 | leicht erhöht bei 28 %        |
| Cholesterin                   | leicht erhöht bei 23 %        |
| Cholesterinesterquote         | normal                        |
| Alkalische Phosphatase        | leicht erhöht bei 16 %        |
| Transaminasen                 | normal                        |
| Eisen                         | leicht erhöht bei 33 %        |
| Bilirubin                     | Werte um 3 mg <sup>0</sup> /o |
| — Extremwerte                 | 0,3—19 mg <sup>0</sup> /o     |
| Direktes Bilirubin            | Werte um 60 %                 |
| — Extremwerte                 | 22—94 %                       |
| BSP-Retention (45 min)        | erhöht bei 82 %               |
|                               | Werte um 15 %                 |
| — Extremwerte                 | 0—43 %                        |
| <i>Cholezystographie:</i>     |                               |
| — oral                        | negativ bei 80 %              |
| — intravenös                  | negativ bei 60 %              |
| <i>Urin und Stuhl:</i>        |                               |
| Bilirubinurie                 | bei 67 %                      |
| Urobilinurie                  | erhöht bei 53 %               |
| — Tagesausscheidung           | normal bis 17,5 mg            |
| Urobilin im Stuhl             | normal bis erniedrigt         |

*Tabelle 2. Klinisch-chemische Befunde bei Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom.*

keit, Erbrechen und anderen gastrointestinalen Störungen, so daß vielfach der Eindruck einer Virushepatitis entstand. Bei weiteren 40 % entwickelte sich der Ikterus *schleichend* und ohne Beschwerden — oft nur von der Umgebung der Patienten bemerkt. Etwa 20 % erlebten den ersten ikterischen Schub *im Gefolge von körperlichen oder auch psychischen Belastungen*, wie Infektionen, Operationen, Graviditäten, berufliche Überanstrengungen o. ä. Die subjektiven Symptome hielten im allgemeinen nur wenige Tage bis Wochen an, während die Gelbsucht mit wechselnder Intensität bestehen blieb oder — nur bei einzelnen Patienten — vorübergehend ganz zurückging. Da sich schwerere Schübe in der Regel nur in größeren Ab-

ständen von einem bis zu mehreren Jahren wiederholten, blieben die Patienten weiterhin meist voll leistungsfähig und in ihrer Lebensweise kaum beeinträchtigt.

Die Prognose quoad vitam ist beim Dubin-Johnson-Syndrom nach der heutigen Kenntnis nicht beeinträchtigt, wenn auch vereinzelt von der Entwicklung nekrotischer und zirrhöthischer Veränderungen berichtet wurde [32, 37, 76]. Eine therapeutische Beeinflussung des Ikterus ist nicht bekannt.

Die klinischen und klinisch-chemischen Befunde sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.

### Pathophysiologie

Die Glukuronidbildung der Leber wurde bei insgesamt 8 Patienten anhand der Belastung mit Salizylsäure [11, 69, 80] oder Menthol [2, 69] und durch die Bestimmung der Glukuronyltransferase-Aktivität in vitro [2] geprüft. Die Befunde schließen einen Defekt aus.

Bilirubinstoffwechsel: Die Chromatographie der Serumbilirubinpigmente bei 5 Patienten [2, 11, 69] ergab folgende Befunde: Der Anteil des direkten Bilirubins betrug 50–82 %. Das konjugierte Bilirubin bestand zu 48–78 % aus Pigment I. Die Azoderivate A und B waren bei 3 Fällen [2] etwa zu gleichen Teilen vorhanden; 31–41 % des Azopigments B waren alkalistabil, 38–48 % widerstanden der Hydrolyse mit  $\beta$ -Glukuronidase.

Schoenfield et al. [69] beobachteten bei der Bilirubinbelastung einen überaus kennzeichnenden Verlauf der Pigmentkonzentration im Serum, wie er bisher bei keiner anderen Erkrankung beschrieben wurde. (Abbildung 2).

Die Analyse der einzelnen Fraktionen ergab, daß der initiale Abfall der Kurve durch die rasche Aufnahme des freien Bilirubins in der Leber bewirkt wurde, während der Wiederanstieg durch den starken Reflux der Konjugate, vor allem des allein hepatisch gebildeten Pigment II zustande kam.

Bromsulphaleinstoffwechsel: Mandema et al. [55] hatten schon früher das gleiche Phänomen bei der BSP-Belastung von 5 Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom beschrieben (Abbildung 3). Sie beobachteten im Anschluß an die Injektion des Farbstoffs während 15 Minuten eine normale exponentielle Clearance des BSP im Se-

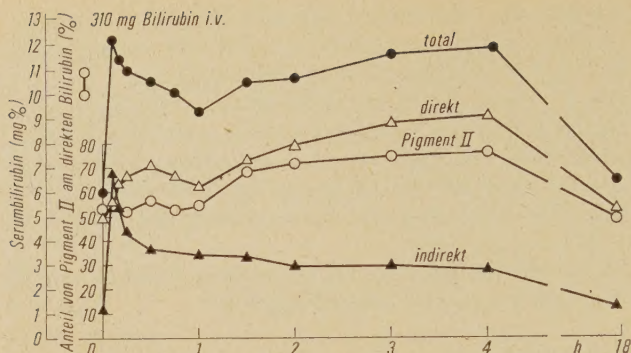


Abbildung 2. Bilirubinbelastungsprobe bei einem Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom (nach [69]).

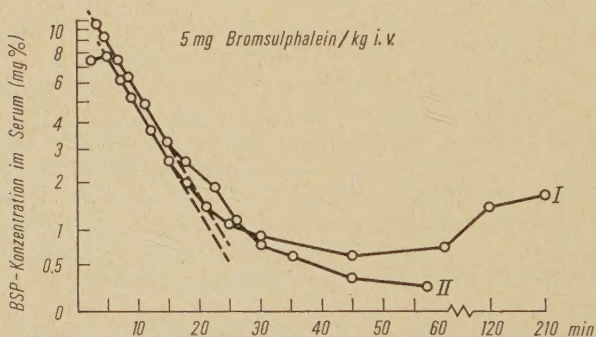


Abbildung 3. Bromsulphaleineliminationskurve bei einem Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom (I) und einer gesunden Kontrollperson (II) (nach [55]).

rum. Nach Erreichung des Sättigungspunktes sank die Konzentration langsamer als beim Gesunden, um nach der 30. bis 45. Minute erneut anzusteigen. Dieser charakteristische biphasische Verlauf der BSP-Eliminationskurve wurde im folgenden bei 11 weiteren Fällen mit Dubin-Johnson-Syndrom nachgewiesen [15, 16, 35, 51, 52, 59, 66, 68, 69]. Säulenchromatographische Untersuchungen der Metaboliten im Serum durch Charbonnier u. Brisbois [15, 18] sowie Schoenfield et al. [69] gestatteten eine Deutung des Phänomens in gleicher Weise wie bei der Bilirubinbelastung (Abbildung 4). Dabei war eine Kon-

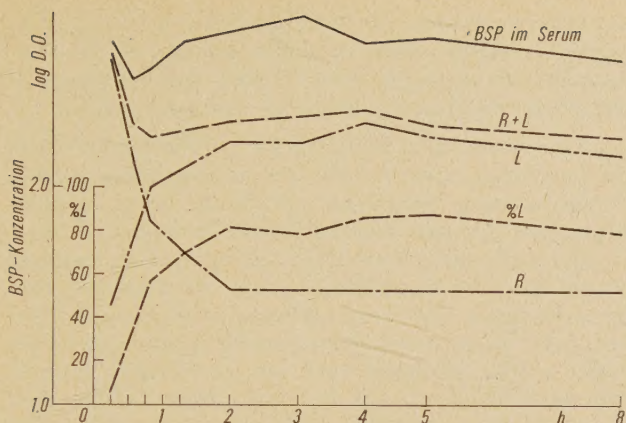


Abbildung 4. Bromsulphaleineliminationskurve und Chromatographie des Serums bei einem Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom (nach [15, 18]). L = konjugierte Fraktionen, R = unkonjugierte Fraktion, %L = Prozentueller Anteil der konjugierten Fraktionen am Gesamt-BSP (= R+L).

jugationsrate von über 80 % nach 2 Stunden zu verzeichnen. Arias [2] beobachtete bei 3 Patienten nach papierchromatographischer Methode (Grodsky et al.) etwas niedrigere Werte: Der Anteil der BSP-Konjugate im Serum betrug nach 45 Minuten 10–20 %, nach 100 Minuten 50–78 %.

Wheeler et al. [84] untersuchten den BSP-Stoffwechsel verschiedener Ikterusformen nach eigener Methode anhand konstanter BSP-Infusionsraten. Übereinstimmend mit den obigen Ergebnissen fanden sie bei 4 Fällen mit Dubin-Johnson-Syndrom (darunter 3 Fälle von Arias [2], von welchen einer kein Leberpigment aufwies) eine normale relative Speicherkapazität ( $S$  = gespeichertes BSP/Plasma-BSP) der Leber für diesen Farbstoff, während die maximale Exkretionsrate ( $T_m$  = ausgeschiedenes BSP/Zeit) auf einen Bruchteil des Normalen herabgesetzt war. Bei Patienten mit hepatozellulärem Leberschaden waren dagegen beide Größen in etwa gleichem Ausmaß vermindert.

Mandema et al. [55] sowie Haeringen [37] bestimmten bei 6 Fällen die Ausscheidung der BSP-Fractionen im Urin. In 24 Stunden wurden 1,7–20 % der injizierten

Dosis ausgeschieden. 71–94 % (im Mittel 87 %) des BSP waren konjugiert. Beim Gesunden erfolgte die Gesamtausscheidung in den ersten 2 Stunden und betrug 1,2 % der injizierten Dosis, wovon 67 % konjugiert waren.

**Bengalrosastoffwechsel:** *Charbonnier und Brisbois* [18] konnten bei der intravenösen Belastung mit <sup>131</sup>I-markiertem Bengalrosa gleichfalls einen Wiederanstieg der Radioaktivität im Plasma feststellen. *Wolf et al.* [86] bestimmten die Aufnahme und die Ausscheidung dieser Substanz durch die Messung der Radioaktivität über der Leber. Die Probe war normal bei einem Patienten. Bei 4 Fällen wurde die maximale Speicherung in der Leber mäßig verzögert nach 30–60 Minuten erreicht (Norm 36 Minuten), d. h. zu einem Zeitpunkt, der dem maximalen Konzentrationsabfall der oben erwähnten Eliminationskurven entsprach. Die Exkretionshalbwertszeit war bedeutend stärker erhöht zwischen 200 und 420 Minuten (Norm 120 Minuten).

**Biligratin®-Stoffwechsel:** *Dittrich u. Seifert* [26] verfolgten die Biligratin-Ausscheidung in Harn und Stuhl nach intravenöser Gabe von 20 ml Biligratin forte. In den ersten 48 Stunden wurden nur 18 % dieser Dosis über den Darm ausgeschieden (Norm 52–75 %), dagegen 27 % über die Niere (Norm unter 10 %).

**Östrogenstoffwechsel:** *Adlercreutz u. Schau-man* [1] wiesen bei 2 Patienten eine Störung der hepatischen Östrogenausscheidung nach. In der Leber des Gesunden findet eine Umwandlung von Östradiol zu Östron und Östriol statt. Östriol wird in konjugierter Form in die Galle ausgeschieden und gelangt über einen enterohepatischen Kreislauf ins Plasma. Die Östriolausscheidung im Urin erreicht daher ihr Maximum erst am 2. Tag nach der Östradiolbelastung, während der Gipfel der Östradiol- und Östronausscheidung am 1. Tag beobachtet wird.

Beim Dubin-Johnson-Syndrom (*Abbildung 5*) erfolgte die maximale Urinausscheidung von Östriol schon am 1. Tag, woraus die Untersucher auf einen hepato-plasmatischen Reflux unter Umgehung des enterohepatischen Kreislaufes schließen konnten. In geringerem Maße war auch eine beschleunigte Östronausscheidung zu verzeichnen. Dagegen lagen die Basalexkretion an Östron und

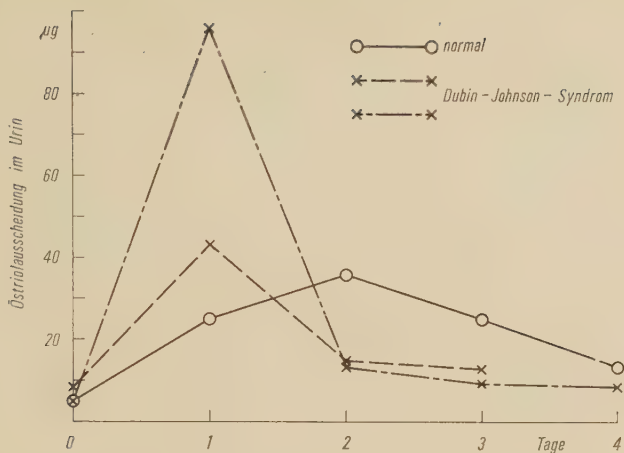


Abbildung 5. Östriolausscheidung im Urin bei 2 Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom und 5 Kontrollpersonen nach oraler Gabe von 2 mg Östradiolbenzoat (nach [1]).

Östradiol sowie der Anteil dieser Metaboliten an der zugeführten Östradioldosis im Bereich der Norm.

### Pathologische Anatomie

**Makroskopisch:** Die bei Laparotomien und Laparoskopien auffallendste Veränderung des Bauchsitus war die *homogene grau-schwarze Verfärbung der Leber*, welche im typischen Fall die sofortige Stellung der Diagnose gestattet. Das Organ war häufig leicht vergrößert, die Konsistenz etwas erhöht. Auch die Milz wurde gelegentlich vergrößert gefunden [6, 9, 15, 32, 56]. Die Gallenwege waren im allgemeinen normal, Zeichen einer Obstruktion wurden nicht beobachtet. Die Gallenblase enthielt Steine bei 16 Fällen; auffallend war die beträchtliche Zahl kleiner Steine bei 4 Patienten im Alter unter 20 Jahren [20, 28, 43, 45]. Ein statistischer Vergleich der *Gallensteinbefunde* bei 71 laparotomierten Fällen mit den Befunden bei Obduktionsmaterial [87] ergab die 3,3fache Zahl an Steinträgern, so daß ein Einfluß des Dubin-Johnson-Syndroms auf die Bildung von Gallekonkrementen angenommen werden kann.

**Mikroskopisch:** Die Histologie der Leber war in der Regel nicht verändert, abgesehen von den typischen

Pigmentanhäufungen in den Parenchymzellen. Deutliche Abweichungen vom normalen Bild (Zellnekrosen, zirrhotische Fibrosen) wurden selten beobachtet [15, 32, 37, 45, 69, 76]. Diskrete degenerative Veränderungen einzelner Leberzellen zeigten 13 % der Präparate, eine leichte Portalfibrose 16 %.

Das *goldbraune bis braune Leberzellpigment* war hauptsächlich um die Zentralvene angehäuft, nahm jedoch bei den meisten Fällen den größten Teil der Leberläppchen ein. Die Größe der runden bis ovalen Körner schwankte zwischen einem und mehreren Mikrometern, wobei die größten Granula im Läppchenzentrum beobachtet wurden. Eine deutliche Zunahme der Pigmentmenge während eines Zeitraumes von einem bzw. 7 Jahren wurde bisher erst bei 2 Patienten beschrieben [69, 79]. Zwei Varianten des Syndroms mit geringfügiger [37] bzw. ohne Leberpigmentierung [2] fanden schon Erwähnung.

Bei 18 % der Leberpräparate war das unbekannte Pigment in feinkörniger Form auch in den von Kupfferschen Sternzellen nachweisbar. Das Pigment wurde gelegentlich in Makrophagen aus dem Lebergewebe [27, 28, 86], in einem Lymphknoten aus dem Gallenblasenbereich [28] und in den Retikulumzellen des Knochenmarks [26, 75] entdeckt, dagegen nicht in Biopsien des Verdauungstraktes, der Haut und des Muskelgewebes. *Wegmann et al.* [15, 83] konnten in den Leberzellen neben den grobkörnigen Pigmenthaufen ein feines, diffus verteiltes Pigment (Typ II) unterscheiden, welches in reichlicher Menge auch in der anthrazitgrau gefärbten Milz dieses Patienten gefunden wurde.

**Histochemie:** Die Ergebnisse histochemischer Analysen des Leberpigments von 40 Autoren sind in *Tabelle 3* zusammengefaßt.

*Wegmann et al.* [15, 83] gelang es, aus der Milz ihres Patienten einen Extrakt des Pigments zu isolieren, dessen chemisches Verhalten und dessen Absorptionsspektrum im Infrarotlicht mit verschiedenen Melaninen übereinstimmten.

**Elektronenmikroskopisch:** Unter dem Elektronenmikroskop zeigte das Pigment einen inhomogenen Aufbau. Die runden bis ovalen oder unregelmäßig geformten Körner mit einem Durchmesser von 0,7 bis 5  $\mu\text{m}$  bestanden ihrerseits aus zahlreichen 10 bis 100 nm gro-

|                                            | Dubin-Johnson-Pigment | Lipochrom (Leber) | Melanin (Melanom) |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Isotropie                                  | positiv               | positiv           | positiv           |
| Fluoreszenz (UV)                           | variabel              | positiv           | negativ           |
| Löslichkeit:                               |                       |                   | negativ           |
| in Säuren                                  | negativ               | negativ           | negativ           |
| in Basen                                   | negativ               | negativ           | positiv           |
| in organischen Lösungsmitteln              | negativ               | teilweise positiv | negativ           |
| Gallefärbungen                             | negativ               | negativ           | negativ           |
| Eisenfärbungen                             | negativ               | negativ           | negativ           |
| Azidophilie                                | negativ               | negativ           | negativ           |
| Basophilie                                 | positiv               | positiv           | positiv           |
|                                            |                       |                   | meist             |
| Ziehl-Neelsen                              | variabel              | positiv           | negativ           |
| Sudan S bzw. Nilblausulfat                 | variabel              | teilweise positiv |                   |
|                                            | meist negativ         | positiv           | negativ           |
| Fettfärbungen                              | negativ               | negativ           | negativ           |
|                                            |                       | teilweise positiv | meist negativ     |
| PAS                                        | variabel              |                   |                   |
|                                            | meist negativ         | variabel          | negativ           |
| PFAS bzw. PAAS                             | negativ               | teilweise positiv |                   |
| Silberreduktion                            | positiv               | positiv           | positiv           |
| Schmorl                                    | positiv               | positiv           | positiv           |
|                                            |                       | teilweise positiv |                   |
| Bleichung (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) | variabel              | positiv           | positiv           |

*Tabelle 3. Vergleich der histochemischen Befunde beim Leberzellpigment des Dubin-Johnson-Syndroms mit dem Verhalten von Lipochrom und Melanin (in Anlehnung an Pearse [62]).*

ßen Partikeln hoher elektronenoptischer Dichte, welche in eine Masse mittlerer bis geringer Dichte eingestreut lagen [26, 30, 31, 42, 57, 58]. Zentrale elektronenoptisch helle Felder, wie sie die Lipofuszingranula kennzeichnen [31], wurden nicht beobachtet.

Ehrlich *et al.* [30] und Ichida u. Funahashi [42] wiesen bei zahlreichen Präparaten eine stark positive Reaktion auf saure Phosphatase im Bereich der Pigmenthaufen nach. Pathologische Veränderungen an anderen Strukturen der Leberzellen wurden verschiedentlich beschrieben: Riesenmitochondrien mit granulären oder fibrillären Einschlüs-

sen [42, 57, 58], vakuoläre Proliferationen des endoplasmatischen Retikulums [42, 57, 58], Reduktion der Mikrovilli [57, 58].

### Pathogenese und Ätiologie

Untersuchungen des Stoffwechsels beim Dubin-Johnson-Syndrom erbrachten übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich der Natur der Störung. Defekte der Speicherungs- und der Konjugationsfunktion der Leber konnten ausgeschlossen werden. Dagegen war eine *erhebliche Verminderung der hepatischen Sekretionsleistung* nachzuweisen, welche zu einem starken Reflux der retinierten Stoffe in die Blutbahn und entsprechend zu einer erhöhten Ausscheidung über die Niere führte. Das Mißverhältnis zwischen normaler Speicherung und verminderter Exkretion findet seinen Ausdruck in dem pathognomonischen biphasischen Verlauf der verschiedenen Belastungskurven im Serum.

Trotz der unbeeinträchtigten Glukuronidbildung ist die *Hyperbilirubinämie* beim Dubin-Johnson-Syndrom gekennzeichnet durch erhebliche Anteile an freiem Bilirubin, Pigment I und nicht glukuronsäuregebundenen Konjugaten. Es ist daher anzunehmen, daß sich durch die Bilirubinstauung ein Gleichgewicht unter den einzelnen Metaboliten nach dem Massenwirkungsgesetz einstellt. Bei der Störung dieses Gleichgewichtes durch die Belastung war ein prompter Anstieg des Diglukuronids Pigment II zu verzeichnen.

Ein noch ungelöstes Problem dieser Erkrankung stellt das eigentümliche *Leberpigment* dar. Während es anfänglich nahe lag, in diesen Ablagerungen die Ursache der Leberstörung zu erblicken, sind sie heute wohl eher als morphologischer Ausdruck des primären Ausscheidungsdefektes zu werten. Dabei könnte es sich um einfache Speicherungen physiologischer Stoffe oder um zelluläre Umwandlungsprodukte solcher Substanzen handeln. Die histochemischen Analysen ergaben keine einheitliche Auffassung über die chemische Natur des Pigments.

Die Mehrzahl der Untersucher zählten es zu der Gruppe der *Lipofuszine* [4, 10, 29, 32, 34, 39, 44, 74, 76, 82], andere stellten den *melaninartigen Charakter* in den Vordergrund [13, 16, 30, 51, 89]. Letztere Ansicht fand eine

Stütze durch die Beobachtung von Melanurie und durch die erwähnte Isolierung eines melaninähnlichen Milzpigments. Auch bezüglich der Lokalisation des Pigments in den Zellorganellen sind die Meinungen bisher geteilt. Auf Grund der hohen Aktivität der Granula an saurer Phosphatase nahmen *Essner u. Novikoff* [31] an, daß die Ablagerung in den Lysosomen der Leberzellen stattfindet. Japanische Untersucher hielten dagegen die Bildung des Pigments in den Mitochondrien für wahrscheinlich [49, 58] oder erwogen eine Umwandlung degenerierter Mitochondrien zu Lysosomen [42].

Die Sekretionsstörung der Leber beim Dubin-Johnson-Syndrom umfaßt neben dem nicht identifizierten Pigment eine Reihe endogener und exogener Substanzen. In der ersten Gruppe sind konjugiertes Bilirubin, Urobilin, Östrogene und möglicherweise auch Cholesterin zu nennen; bei einzelnen Fällen wurde zudem eine vermehrte Ausscheidung an Gallensäuren [15, 22, 34, 44, 78], Koproporphyrin [45, 75] und Melanin [8, 13, 16, 40, 52, 66] im Urin beobachtet. Zur zweiten Gruppe gehören Bromsulphalein, Bengalrosa und jodhaltige Röntgenkontrastmittel. Die Ausprägung der Anomalie zeigt offensichtlich eine erhebliche individuelle Variabilität. So wurden „lipochrome Hepatosen“ ohne Ikterus [12, 67, 69] wie auch ein chronischer idiopathischer Ikterus ohne Leberpigment [2] beschrieben, welcher in seinem funktionellen Verhalten mit pigmentreichen Fällen aus der gleichen Familie übereinstimmte, so daß der Patient nicht dem Rotor-Syndrom zugeordnet werden konnte.

Die Ätiologie der Dubin-Johnson'schen Erkrankung ist noch weitgehend ungeklärt. Angesichts des teilweise familiären Auftretens liegt es nahe, eine *kongenitale Stoffwechselstörung* anzunehmen, was schon von den Erstbeschreibern [29] zur Diskussion gestellt wurde. Eine exogene Verursachung, etwa als posthepatisches Zustandsbild [37, 45], kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

#### Literatur

1. Adlercreutz, H., K. O. Schauman: Acta med. scand. Suppl. 412 (1964), 141.
2. Arias, I. M.: Amer. J. Med. 31 (1961), 510.
3. Askireli, E., S. Brandstetter, M. Cellei: Rev. Medicochir. Mal. Foie 35 (1960), 123.
4. Bartholomew, C. G., W. H. Dearing, A. H. Baggenstoss: Gastroenterology 33 (1957), 302.

5. Beker, S., A. E. Read: *Gastroenterology* 35 (1958), 387.
6. Bergquist, N.: *Nord. Med.* 69 (1963), 363.
7. Berkowitz, D., J. Entine, L. Chunn: *New Engl. J. Med.* 262 (1960), 1028.
8. Bernhardt, F.: *Z. ges. inn. Med.* 19 (1964), 824.
9. Bonera, E., M. Brunelli, U. Sartori: *Epatologia* 8 (1962), 225.
10. Brown, N. L., T. K. Shnitka: *Amer. J. Med.* 21 (1956), 292.
11. Burka, E. R.: *Ann. intern. Med.* 52 (1960), 453.
12. Burka, E. R., I. B. Brick, H. R. Wolfe: *Amer. J. med. Sci.* 242 (1961), 746.
13. Bynum, W. T.: *Gastroenterology* 33 (1957), 97.
14. Campbell, M., C. P. Kolars, J. I. Coe, F. W. Hoffbauer: *Amer. J. Med.* 21 (1956), 133.
15. Caroli, J., A. Charbonnier, P. Brisbois, R. Wegmann, J. Eteve, M. Rangier, S. Weinmann: *Rev. méd. chir. Mal. Foie* 35 (1960), 57.
16. Cattani, R., J. Acar, M. Rangier, A. Joubreau, R. Habib: *Sem. Hop. Paris* 36 (1960), 3019.
17. Chang, K. S., S. K. Chao, S. C. Yang: *Chin. J. med.* 6 (1958), 898.
18. Charbonnier, A., P. Brisbois: *Epatologia (Roma)* 8 (1962), 206.
19. Cope, J. B., A. W. Steinbeck: *Med. J. Aust.* 48 (1961), 209.
20. Creutzfeldt, W., G. Könn, H. Merker: *Med. Klin.* 14 (1964), 574.
21. Darnell, M. C., J. T. McClellan, W. P. Wharton: *J. Kentucky Med. Ass.* 61 (1963), 756.
22. De Groote, J., J. Vandenbroucke, P. Brusselmans: *Belg. T. Geneesk.* 12 (1956), 1213.
23. De Oya, J. C., M. Aguirre, J. Ramirez Guedes: *Rev. Clin. Espan.* 69 (1958), 308.
24. Diaz Rubio, M., A. Gordon Boza, A. Segura: *Hosp. Gen. (Madrid)* 3 (1963).
25. Dittrich, H., E. Puffer, E. Seifert: *Wien. klin. Wschr.* 73 (1961), 405.
26. Dittrich, H., E. Seifert: *Acta hepato splenal. (Stuttg.)* 9 (1962), 45.
27. Dominici, G.: *Recent. Progr. Med. (Roma)* 23 (1957), 32.
28. Dubin, I. N.: *Amer. J. Med.* 24 (1958), 268.
29. Dubin, I. N., F. B. Johnson: *Medicine (Balt.)* 33 (1954), 155.
30. Ehrlich, J. C., A. B. Novikoff, R. Platt: *Bull. N. Y. Acad. Med.* 36 (1960), 488.
31. Essner, E., A. B. Novikoff: *J. Ultrastructure Res.* 3 (1960), 374.
32. Farber, S., J. M. Craig: *J. Pediat.* 49 (1956), 91.
33. Farha, G. J.: *Bull. Tulane Med. Fac.* 17 (1957), 1.
34. Ganter, P., C. Simard, H. Perreau, F. Joubreau: *Ann. Anat. Path. (Paris)* 8 (1963), 541.
35. Geerdink, R. A.: *Ned. Milit. Geneesk. T.* 15 (1962), 23.
36. Giannini, S. D., S. M. Raia, L. G. Azul: *Rev. Paul. Med.* 60 (1962), 155.
37. Haeringen, L. G.: *Maandschr. Kindergeneesk.* 28 (1960), 435.
38. Halpenny, G. W., D. G. Kinnear, W. J. Whaley: *Canad. Med. Ass. J.* 77 (1957), 1026.
39. Hamperl, H.: *Klin. Wschr.* 35 (1957), 177.
40. Hojman, D., A. E. Alzugaray, P. O. Bolo, J. F. Zelasco: *Rev. Asoc. Med. Argent.* 73 (1959), 23.
41. Houbal, V.: *Z. ges. inn. Med.* 16 (1961), 905.
42. Ichida, F., H. Funahashi: *Acta hepato splenol. (Stuttg.)* 11 (1964), 332.
43. John, G. G., K. P. Knudson: *Amer. J. Med.* 21 (1956), 138.
44. Joseph, R., C. Nezelof, J. C. Job, R. Perelman: *Arch. franc. Pediat.* 16 (1959), 121.
45. Kalk, H., E. Wildhirt: *Med. Klin.* 55 (1960), 694.
46. Karpisek, J., J. Lhotka, F. Tion, R. Vanecek: *Casop. Lek. Cesk.* 96 (1957), 611.
47. Klajman, A., P. Efrati: *Lancet* (1955), 538.
48. Klatsky, A. L., R. F. Huck: *U. S. Armed Forces Med. J.* 8 (1957), 562.
49. Kobayashi, J.: *Jap. J. Gastroent.* 59 (1962), 209.
50. Lee, C., R. A. Sifre, L. Galindo, J. A. Rullan: *Boll. Asoc. Med. P. Rico* 50 (1958), 135.
51. Lehtinen, M., P. Fortelius: *Acta med. scand.* 171 (1962), 561.
52. Levrat, M., R. Brette, A. Tissot, R. Truchot, B. Moulinier: *Lyon Med.* 212 (1964), 1127.
53. Lewi, Z., S. Wietschner: *Schweiz. med. Wschr.* 87 (1957), 341.
54. Mallory, A.: *New Engl. J. Med.* 253 (1955), 335.
55. Mandema, E., W. H. de Fraiture, H. O. Nieweg, A. Arends: *Amer. J. Med.* 28 (1960), 42.
56. Margulies, G. S., D. H. Finger: *Amer. J. Surg.* 99 (1960), 339.

57. Minio, F., T. Magnenat, D. Gardiol, A. Gautier: *Z. Zellforsch.* 65 (1965), 47.
58. Miwa, S., K. Tanikawa: *Medicine (Tokyo)* 19 (1962), 359.
59. Mogená, H. G., A. Valle Jimenez, C. Gonzalez Campos: *Gastroenterologia (Basel)* 101 (1964), 84.
60. Nelson, R. S.: *Gastroenterology* 30 (1956), 301.
61. Palmer, R. E., C. C. Choi: *Virginia Med. Monthly* 86 (1959), 271.
62. Pearse, A. F. E.: *Histochemistry, Theoretical and Applied*. Table 50. J. & A. Churchill, London (1961).
63. Pickar, D. N.: *J. Kentucky Med. Ass.* 55 (1957), 805.
64. Rastogi, H., N. N. Gupta, R. M. Mehrotra: *J. Indian Med. Prof.* 40 (1963), 512.
65. Romeo Orbegozo, J. M., A. Ortega Nunez, J. Ramirez Guedes: *Rev. Clin. Espan. (Madrid)* 68 (1958), 143.
66. Sallet, J., M. Perin, A. Kissel, J. Guillaime, G. Kaplan: *Bull. Soc. Med. Hop. (Paris)* 77 (1961), 761.
67. Samios, B., P. Pountouras, A. Theodosiou: *Acta hepato splenol. (Stuttg.)* 12 (1965), 93.
68. Saudan, Y., J. R. Hofstetter, D. Gardiol: *Helv. med. Acta* 28 (1961), 611.
69. Schoenfield, L. J., D. B. McGill, D. B. Hunton, W. T. Foulk, H. R. Butt: *Gastroenterology* 44 (1963), 101.
70. Shafer, W. H., F. F. Whitcomb: *Cleveland Clin. Quart.* 29 (1962), 132.
71. Skandalakis, J. E., R. H. Johnson, E. O. Rand: *J. Med. Ass. (Georgia)* 47 (1958), 392.
72. Smiley, R. K., J. S. Campbell, E. O. Campbell: *Canad. Med. Ass. J.* 79 (1958), 265.
73. Smith, D. S.: *Calif. Med.* 98 (1963), 224.
74. Sorland, S.: *Nord. Med.* 63 (1960), 86.
75. Sprinz, H., R. S. Nelson: *Ann. intern. Med.* 41 (1954), 952.
76. Stefanovic, S., B. Neskovic, S. Sarin, A. Milosavljevic: *Rev. Int. Hepat.* 8 (1958), 413.
77. Stein, Y.: *Gastroenterology* 29 (1955), 1087.
78. Stride, J.: *J. Roy. Nav. Med. Serv.* 45 (1959), 230.
79. Taft, L. I., E. Earle: *Med. J. Aust.* 46 (1959), 486.
80. Taketa, K.: *Acta Med. (Okayama)* 16 (1962), 129.
81. Tamaki, H. T., S. C. Carfagno: *Arch. intern. Med.* 99 (1957), 294.
82. Warmoes, F., R. J. de Deurwaerder, P. van den Eynde, J. Boddaert: *Acta Gastroent. Belg.* 20 (1957), 525.
83. Wegmann, R., J. Caroli, J. Eteve, M. Rangier, A. Charbonnier, J. Brissais: *Ann. Histochim.* 5 (1960), 71.
84. Wheeler, H. O., J. I. Meltzer, S. E. Bradley: *J. clin. Invest.* 39 (1960), 1131.
85. Wittekind, D., E. Messmer: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 203 (1956), 135.
86. Wolf, R. L., M. Pizette, A. Richman, D. A. Dreiling, W. Jacobs, O. Fernandez, H. Popper: *Amer. J. Med.* 28 (1960), 32.
87. Wollesen, J. M.: *Bruns Beitr. klin. Chir.* 173 (1942), 368.
88. Yopp, L. G.: *J. Kentucky Med. Ass.* 59 (1961), 148.
89. Zeven, W., P. M. van Bakker: *Maandschr. Kindergeneesk.* 27 (1959), 98.

Verfasser: H. Schillinger, 78 Freiburg, Rosastr. 14



# M K MEDIZINISCHE KLINIK

DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann

Prof. Dr. med. Hans-Werner Koepe

Prof. Dr. med. Dr. phil. Herbert Lippert

Urban & Schwarzenberg • München-Berlin-Wien

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,  
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Jahrgang, Nr. 6  
Februar 1967  
1—204

## Rotor-Syndrom

Von H. Schillinger

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.,  
Direktor: Prof. Dr. W. Künzer

---

Diese Veröffentlichung enthält Teile der Freiburger Medizinischen Dissertation des Verfassers.

Ein *familiärer nichthämolytischer Ikterus* mit direktem Bilirubin im Serum wurde erstmalig 1945 von *Canali* [5] — leider ohne histologischen Befund — vorgestellt. *Rotor et al.* [21] beschrieben 1948 weitere 4 Fälle von den Philippinen, wobei die bei einem der Patienten durchgeführte Leberbiopsie ein im wesentlichen normales Bild bot. Eine umfassende Sammlung der in der Folgezeit unter dem Namen Rotor-Syndrom veröffentlichten Fälle liegt bisher noch nicht vor. *Dubin u. Johnson* sowie *Spinuz u. Nelson* machten 1954 ein zweites Krankheitsbild bekannt, welches durch einen Ikterus mit direkter Diazoreaktion und massive Pigmentablagerungen in den Leberzellen gekennzeichnet war.

Das Rotor-Syndrom wurde vielfach als eine Variante dieser Erkrankung angesehen. Bei der Sichtung der Fälle mit normaler Leberhistologie fanden wir jedoch u. a. bedeutend höhere Bromsulphalein-Retentionen, als sie für das Dubin-Johnson-Syndrom typisch sind, was auf ein andersartiges funktionelles Verhalten schließen ließ. Ähnlich hohe Werte wies eine Reihe von Patienten mit nur staubförmiger Pigmentierung der Leberzellen auf, die von den Autoren teils dem einen, teils dem anderen Krankheitsbild zugeordnet wurden. Es schien uns daher gerechtfertigt, diese Gruppe in die vorliegende Beschreibung der Rotorschen Erkrankung einzubeziehen. Die Übersicht umfaßt somit 35 Fälle, darunter mehrere nicht biotisch untersuchte Fälle aus Familien von Patienten mit gesicherter Leberhistologie.

Die Fehlerquellen dieser morphologischen Einteilungsweise mußten in Kauf genommen werden, da nur bei einem kleineren Teil der Patienten eingehende Stoffwechseluntersuchungen vorlagen.

## Klinik

**Verbreitung:** Das Rotor-Syndrom stellt eine sehr seltene Anomalie dar. In der medizinischen Literatur wurden bisher etwa 40 Fälle bekannt, von denen 35 für uns erreichbar waren. Neben der Mehrzahl der Patienten weißer Hautfarbe ist die gelbe Rasse in der vorliegenden Sammlung durch 3 Patienten japanischer Herkunft vertreten [24, 26]. Die Erkrankung scheint häufiger in den Ländern des Mittelmeerraumes aufzutreten, von wo 18

Patienten stammten; zählt man zu diesen noch 9 Patienten aus ehemals spanischen Überseegebieten hinzu, so erreicht der Anteil der Patienten mediterraner Abstammung 77 %.

**Geschlechtsverteilung:** Das Krankengut setzt sich aus 20 männlichen und 15 weiblichen Patienten zusammen. Eine Geschlechtswendigkeit des Syndroms ist vorerst nicht anzunehmen.

**Familiarität:** Bei 64 % der Familien war eine Häufung chronischer Gelbsucht zu beobachten, welche bei 32 % auch in der Aszendenz auftrat. Nach den veröffentlichten Stammbäumen [1, 4, 13, 18, 20, 21 u. a.] scheint eine Heredität von *unregelmäßig autosomal-dominantem Charakter* vorzuliegen.

**Symptome und Verlauf:** Die Erkrankung begann bei den meisten Patienten schon im *Säuglings- und Kindesalter* (Abbildung 1), wobei der Ikterus schleichend und ohne akute Symptomatik in Erscheinung trat. Die Gelbsucht zeigte im weiteren einen chronisch fluktuierenden Verlauf. Die Schübe waren oft von Mattigkeit und mäßig starken Oberbauchbeschwerden begleitet. Schwereere Krisen wurden nur selten beobachtet, so daß die

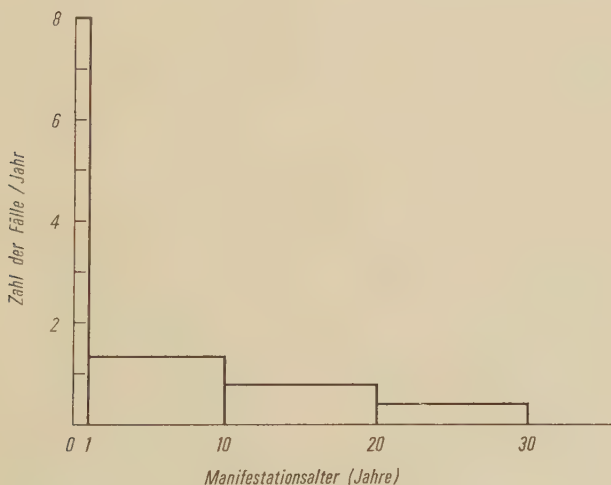


Abbildung 1. Altersverteilung der Manifestation des Ikterus bei 32 Fällen mit Rotor-Syndrom.

| <i>Objektive Symptome</i> | <i>%</i> | <i>Subjektive Symptome</i> | <i>%</i> |
|---------------------------|----------|----------------------------|----------|
| Gelbsucht                 | 94       | Oberbauchschmerzen         | 41       |
| Lebervergrößerung         | 47       | Müdigkeit                  | 35       |
| Leberdruckschmerz         | 15       | Übelkeit                   | 12       |
| Milzvergrößerung          | 21       | Erbrechen                  | 3        |
| Dunkler Urin              | 41       | Appetitlosigkeit           | 9        |
| Helle Stühle              | 12       | Durchfälle                 | 6        |
|                           |          | Fieber                     | 18       |
|                           |          | Beschwerdefrei             | 38       |

*Tabelle 1. Klinische Befunde bei Patienten mit Rotor-Syndrom.*

|                               |                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------|
| <i>Serum:</i>                 |                                           |
| Globuline                     | leicht erhöht bei 52 %                    |
| Kephalin-Cholesterin-Flockung | erhöht bei 33 %                           |
| Thymoltrübung                 | leicht erhöht bei 23 %                    |
| Cholesterin                   | leicht erhöht bei 19 %                    |
| Cholesterinesterquote         | normal                                    |
| Alkalische Phosphatase        | leicht erhöht bei 16 %                    |
| Transaminasen                 | leicht erhöht bei 25 %                    |
| Eisen                         | leicht erhöht bei 37 %                    |
| Bilirubin                     | Werte um 6 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> |
| — Extremwerte                 | 0—30,8 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>     |
| Direktes Bilirubin            | Werte um 60 %                             |
| — Extremwerte                 | 20—90 %                                   |
| BSP-Retention (45 min)        | erhöht bei 100 %                          |
|                               | Werte um 45 %                             |
| — Extremwerte                 | 6—65 %                                    |
| <i>Cholezystographie:</i>     |                                           |
| — oral                        | negativ bei 20 %                          |
| — intravenös                  | negativ bei 62 %                          |
| <i>Urin und Stuhl</i>         |                                           |
| Bilirubinurie                 | bei 73 %                                  |
| Urobilinurie                  | erhöht bei 33 %                           |
| — Tagesausscheidung           | 4,6—10,1 mg                               |
| Urobilin im Stuhl             | normal bis erniedrigt                     |

*Tabelle 2. Klinisch-chemische Befunde bei Patienten mit Rotor-Syndrom.*

Patienten in ihrer Lebensweise nur wenig beeinträchtigt waren. Obwohl keine erfolgreiche Behandlung des Ikterus bekannt ist, scheint die Prognose quoad vitam ausgezeichnet zu sein.

Die klinischen und klinisch-chemischen Befunde beim Rotor-Syndrom sind in den *Tabellen 1 und 2* aufgeführt.

### Pathophysiologie

Untersuchungen der *Glukuronidbildung* der Leber wurden bei 4 Patienten anhand der Belastung mit Salizylsäure [14, 24], Menthol [3] und N-azetyl-p-aminophenol [29] durchgeführt und ergaben normale Befunde.

**Bilirubinstoffwechsel:** Die Chromatographie der Bilirubinpigmente im Serum bei 6 Fällen brachte folgende Ergebnisse: Der Anteil des direkten Bilirubins betrug 50–57 %; das konjugierte Bilirubin bestand zu 50–58 % aus Pigment I [1, 4, 6, 24]. Die Azoderivate A und B waren zu gleichen Teilen vorhanden [13]. 29–66 % des direkten Bilirubins waren alkalistabil [4, 6, 13, 24], 61 % widerstanden der Hydrolyse mit  $\beta$ -Glukuronidase [24].

*Schiff et al.* [24] sowie *Beck u. Meuret* [3] beobachteten bei der Bilirubinbelastung eine verzögerte, aber kontinuierliche Abnahme des gesamten und des freien Bilirubins im Serum, während das direkte Bilirubin nur geringfügig anstieg (*Abbildung 2*). Das Verhältnis von Pigment I zu Pigment II blieb während des ganzen Versuchs konstant [24].

**Bromsulphaleinstoffwechsel:** Die Bestimmung der BSP-Eliminationskurven im Serum bei 4 Patienten [3, 6, 24, 28] zeigte gleichfalls einen meist stark verzögerten Abfall der Farbstoffkonzentration; ein Wiederanstieg des BSP nach der 45. Minute war nicht nachzuweisen. *Charbonnier et al.* [6] führten eine säulenchromatographische Analyse der BSP-Fractionen durch und fanden eine nur mäßige Zunahme der Konjugate im Serum (*Abbildung 3*). Die Kurvenverläufe entsprachen einem Typ, wie er beim hepatozellulären Ikterus vorliegt.

Die papierchromatographische Bestimmung der BSP-Metaboliten ergab bei diesem und 3 weiteren Patienten eine noch weit geringere Konjugationsrate (*Tabelle 3*).



Abbildung 2. Bilirubinbelastungsprobe bei einem Patienten mit Rotor-Syndrom nach intravenöser Gabe von 5 mg Bilirubin/kg KG (nach [24]).

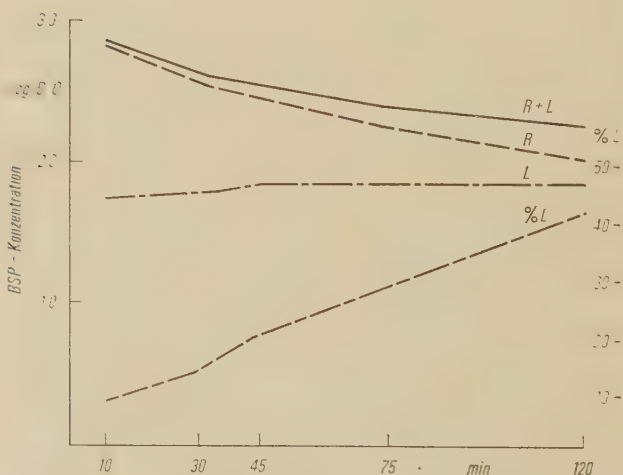


Abbildung 3. Chromatographie des Bromsulphaleins im Serum nach intravenöser Belastung mit 270 mg BSP bei einem Patienten mit Rotor-Syndrom (nach [6]). L = konjugierte Fraktionen, R = unkonjugierte Fraktion, %L = Prozentualer Anteil der konjugierten Fraktionen am Gesamt-BSP (R+L).

| Autor                  | Zeit nach Injektion (Minuten) |     |     |     |     |     |
|------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|                        | 15                            | 30  | 45  | 90  | 120 | 420 |
| Charbonnier et al. [6] | —                             | —   | 2   | 3,8 | —   | —   |
| Peck et al. [18]       | —                             | —   | 1,4 | —   | —   | —   |
| Schiff et al. [24]     | —                             | —   | 6   | 4   | —   | —   |
| Vest et al. [29]       | 5,3                           | 5,4 | —   | —   | 17  | 26  |

Tabelle 3. Prozentualer Anteil der Konjugate an der Gesamtretention nach intravenöser Bromsulphaleinbelastung bei 4 Patienten mit Rotor-Syndrom (Methode: Grodsky et al.).

Die BSP-Ausscheidung im 2-Stunden-Urin betrug bei 2 Fällen [24, 29] 11 bzw. 14,6 % der zugeführten Dosis von 5 mg BSP pro kg Körpergewicht. Ein anderer Patient (3) schied 26 % im 24-Stunden-Urin aus.

### Pathologische Anatomie

**Makroskopisch:** Der makroskopische Befund der Abdominalorgane wurde bei 10 Patienten durch Laparotomie oder Laparoskopie erhoben. Die Leber war bei einigen Fällen leicht vergrößert; Farbe, Oberfläche und Konsistenz des Organs waren unauffällig. Die Milz war vergrößert und von fester Konsistenz bei 2 Fällen [10, 21]. Die Gallenwege waren frei, Gallensteine wurden nicht gefunden.

**Mikroskopisch:** Die histologischen Präparate der Lebern von 24 Patienten zeigten keine schwerwiegenden Abweichungen vom normalen Bild. Leichte degenerative Veränderungen einzelner Leberzellen wurden bei 8 Fällen beobachtet, eine geringgradige Bindegewebsvermehrung bei 6 Fällen. Ein feinst granuliertes, gelbbraunes Pigment war bei 9 Patienten in den Parenchymzellen nachweisbar [1, 3, 4, 7, 14, 15, 26, 28]. Das histochemische und färberische Verhalten dieser Granula unterschied sich nicht von den Befunden beim Dubin-Johnson-Syndrom [1, 4, 14, 26].

**Elektronenmikroskopisch:** Elektronenoptische Untersuchungen des Lebergewebes von 4 Patienten zeigten geringfügige Pigmentablagerungen in den Parenchymzellen bei 3 Fällen [15, 16, 26]. Die Größe der Granula lag zwischen 0,4 und 0,8  $\mu\text{m}$ , ihre Struktur glich derjenigen des Dubin-Johnson-Pigments, wobei Partikel

hoher Dichte in einer Matrix mittlerer Dichte lagen. Bei 2 Fällen [15, 16] war ein Teil der Mitochondrien stark vergrößert und enthielt parallele Fibrillenbündel, die von Möllbert u. Marx [16] als Ablagerungen hochmolekularer Stoffe, wahrscheinlich Proteine, gedeutet wurden.

### Pathogenese und Ätiologie

Die Rotorsche Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Funktionsstörung der Leberzellen, wobei die *Ausscheidung zahlreicher Stoffe in die Galle behindert* ist. Hierzu sind konjugiertes Bilirubin, Urobilin, Bromsulphalein und jodhaltige Gallekontrastmittel, vielleicht auch Cholesterin und ein chemisch nicht identifiziertes Pigment zu rechnen. Die Belastungen mit Bilirubin bzw. Bromsulphalein gaben näheren Aufschluß über den Mechanismus dieser Störung. In der Phase, welche im wesentlichen die hepatische Speicherung repräsentiert, verlief die Elimination der nicht gekoppelten Substanzen aus dem Plasma erheblich verlangsamt, was besonders deutlich in einer ungewöhnlich hohen BSP-Retention zum Ausdruck kam. Der Reflux der Metaboliten in die Blutbahn erfolgte gleichfalls nur zögernd, so daß zunächst eine Konjugationsstörung vorzuliegen schien (Grodsky, zit. bei [6, 24]). In Anbetracht der normalen Glukuronidbildung konnte diese jedoch nur sekundärer Natur sein. Schiff *et al.* [24] nahmen daher an, daß der Exkretionsdefekt beim Rotor-Syndrom mit einer *Behinderung der hepatischen Aufnahme* kombiniert ist, eine Ansicht, die wir aufgrund der hier gesammelten Ergebnisse anderer Autoren teilen.

Über die Ätiologie der Rotorschen Erkrankung ist nichts genaueres bekannt. Wir vermuten, daß das Syndrom in die *Gruppe der kongenitalen Stoffwechselstörungen* einzureihen ist.

### Rotor-Syndrom und Dubin-Johnson-Syndrom

Den Krankheitsbildern von Rotor und Dubin u. Johnson liegt eine — wohl erblich bedingte — Exkretionsstörung der Leberzellen zugrunde. Die bisher übliche Abgrenzung dieser Erkrankungen erfolgte nach der Art der retinierten Substanzen, wobei sich das Rotor-Syndrom durch Fehlen eines Leberpigments und eine normale Gallenblasendar-

|                          | Dubin-Johnson-Syndrom                                      | Rótor-Syndrom                                              |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Verbreitung              | ubiquitär                                                  | ubiquitär?                                                 |
| Besondere Häufung        | Israel, Puerto Rico                                        | Mittelmeerraum                                             |
| Geschlechtsverhältnis    | mehr Männer                                                | mehr Männer?                                               |
| Familiarität             | bei 25 %                                                   | bei 64 %                                                   |
| Hauptmanifestation       | Pubertät, Adoleszenz                                       | Kindheit                                                   |
| Subjektive Beschwerden   | bei 74 %                                                   | bei 62 %                                                   |
| Lebervergrößerung        | bei 55 %                                                   | bei 47 %                                                   |
| Milzvergrößerung         | bei 12 %                                                   | bei 21 %                                                   |
| Serum-Bilirubin — direkt | Werte um 3 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub><br>Werte um 60 % | Werte um 6 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub><br>Werte um 60 % |
| BSP-Retention (45 min)   | Werte um 15 %                                              | Werte um 45 %                                              |
| Cholezystographie:       |                                                            |                                                            |
| oral                     | negativ bei 80 %                                           | negativ bei 20 %                                           |
| — intravenös             | negativ bei 60 %                                           | negativ bei 62 %                                           |
| Urobilinurie             | erhöht bei 53 %                                            | erhöht bei 33 %                                            |
| Leberzellpigment         | grobkörnig (gelegentlich fehlend)                          | fehlend oder staubförmig                                   |
| Leberzelldefekt          | Exkretion                                                  | Speicherung, Exkretion                                     |

*Tabelle 4. Gegenüberstellung des klinischen und biologischen Bildes von Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom.*

stellung vom Dubin-Johnson-Syndrom unterscheiden sollte. Hinsichtlich dieser Kriterien konnten wir jedoch nur quantitative Differenzen zwischen beiden Anomalien feststellen. Obwohl somit die Möglichkeit einer Überschneidung des klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungsbildes gegeben ist, halten wir die Abgrenzung von zwei funktionell verschiedenen Störungen für zweckmäßig. So zeichnet sich die Dubin-Johnsonsche Erkrankung durch eine isolierte Beeinträchtigung der Leberssekretion aus, während bei der Rotorschen Erkrankung

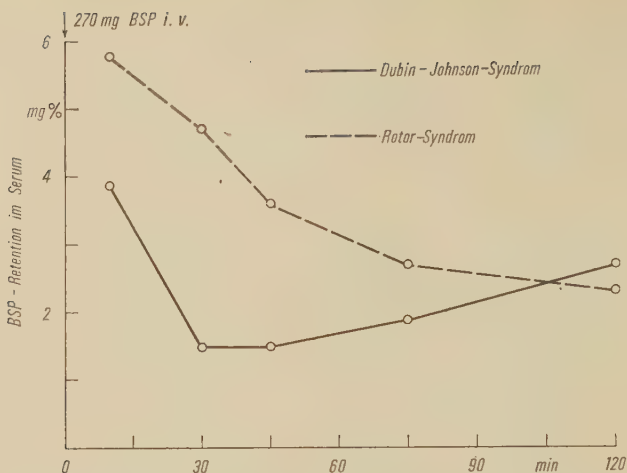


Abbildung 4. Bromsulphaleinbelastungskurven bei Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom bzw. Rotor-Syndrom (nach [6]).

zusätzlich eine Verminderung der Speicherkapazität der Leber vorliegt. Eine Differenzierung dieser Verhaltensweisen ist am besten durch Bestimmung der Eliminationskurve (Abbildung 4) bzw. der Konjugationsrate im Serum nach Bromsulphaleinbelastung möglich. Eine zusammenfassende Gegenüberstellung des klinischen und biologischen Bildes beider Syndrome zeigt Tabelle 4.

#### Literatur

1. Albaran Trevino, C., R. Garcia Carrizosa: Rev. Sanid. Milit. Peru 14 (1961), 29.
2. Almasi, S. et al.: Stud. Cercet. Med. Intern. 6 (1965), 81.
3. Beck, K., G. Meuret: Pers. Mitt.
4. Bonomo, E., B. Colombo, G. Jean, G. Ratti: Minerva Med. 51 (1960), 4374.
5. Canali, G.: Recent. Progr. Med. (Roma) 23 (1957), 67.
6. Charbonnier, A., B. Bonneville, P. Brisbois: Rev. Medicochir. Mal. Foie 35 (1960), 103.
7. Cinotti, G., F. Fabiani, F. Pericoli: Policlinico (Prat.) 64 (1957), 1573.
8. Davis, W. D. jr., P. C. Young: Gastroenterology 37 (1959), 206.
9. Gonzalez Rodriguez, A., A. Christoffanini Trucco: Rev. Med. Chile 86 (1958), 697.
10. Gouttas, A., T. Daskalakis, P. Pountouras, B. Samios: Arch. Mal Appar. Dig. 50 (1961), 478.
11. Greco, F., L. Chiandussi, C. Corradi: Minerva Gastroent. 8 (1962), 88.
12. Hanik, L.: Cas. Lek. Cesk. 103 (1964), 708.
13. Haverback, B. J., S. K. Wirtschafter: New. Eng. J. Med. 262 (1960), 113.
14. Mikulecky, M.: Gastroenterologia (Basel) 94 (1960), 201.
15. Minio, F., F. Aliberti, D. Gardiol, A. Gautier, P. Magnenat, A. Torsoli: Z. Zellforsch. 66 (1965), 496.

16. Mölbert, E., R. Marx: In Vorbereitung.
17. Palencsar, A., M. Lechtinan, T. Serban, M. Makai, L. Kasza: Med. Intern. (Bucur.) 17 (1965), 233.
18. Peck, O. C., D. F. Rey, A. M. Snell: Gastroenterology 39 (1960), 625.
19. Porush, J. G., A. J. Delman, M. M. Feuer: Arch. intern. Med. 109 (1962), 302.
20. Pountouras, P. K., B. G. Samios, I. Michael: Acta hepato-splenol. (Stuttg.) 10 (1963), 36.
21. Rotor, A. B., L. Manahan, A. Florentin: Acta med. philipp. 5 (1948), 37.
22. Sadek, H. M.: Arq. Cir. Clin. Exp. 26 (1963), 116.
23. Schiff, L., B. H. Billing: Gastroenterology 37 (1959), 595.
24. Schiff, L., B. H. Billing, Y. Oikawa: New Eng. J. Med. 260 (1959), 1315.
25. Stransky, E.: Ann. Paediat. (Basel) 175 (1950), 301.
26. Tanemoto, K., S. Matsuura, Y. Ueba, T. Iwasaki: J. Jap. Soc. Intern. Med. 52 (1963), 208.
27. Tiliacos, M. A., D. Arapis, D. Boulgarides: Path. Biol. (Paris) 9 (1961), 1497.
28. Vassilounis, K. D., E. K. Stamatiades: Presse Med. 70 (1962), 1569.
29. Vest, M. F., H. J. Kaufmann, E. Fritz: Arch. dis. Childh. 35 (1960), 600.
30. Violante, N., G. Paganetti: Pediatria (Napoli) 72 (1964), 1136.
31. Willner, V., M. W. Treiber, L. V. Manderson: Gastroenterology 38 (1960), 829.
32. Zoetl, E.: Münch. med. Wschr. 103 (1961), 613.

Verfasser: H. Schillinger, 78 Freiburg, Rosastr. 14



## Lebenslauf

Am 19.März 1941 wurde ich, Helmut Schillinger, in Freiburg i.Br. geboren als zweites von drei Kindern des Küfermeisters und Weinkaufmanns Hugo Schillinger und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Graf. Ich besuchte in meiner Heimatstadt von 1947 bis 1951 die Volksschule, anschließend das Rotteck-Gymnasium, wo ich am 23.2.1960 die Reifeprüfung bestand. Im Sommer 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und legte dort die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinische Ausbildung führte mich für zwei Semester an die Universität Wien. Ich beendete mein Studium in Freiburg und bestand am 30.November 1965 die ärztliche Prüfung. Im Januar 1966 begann ich die Tätigkeit als Medizinalassistent an der Universitäts-Kinderklinik in Freiburg.

